

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-212872

(P2003-212872A)

(43)公開日 平成15年7月30日(2003.7.30)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード*(参考)
C 0 7 D 405/12		C 0 7 D 405/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/513		A 6 1 K 31/513	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/06		A 6 1 P 11/06	
	17/04	17/04	
	17/06	17/06	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 27 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-14450(P2002-14450)

(22)出願日 平成14年1月23日(2002.1.23)

(71)出願人 000231109

株式会社ジャパンエナジー

東京都港区虎ノ門二丁目10番1号

(72)発明者 磯部 義明

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式
会社ジャパンエナジー内

(72)発明者 戸辺 雅則

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式
会社ジャパンエナジー内

(74)代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

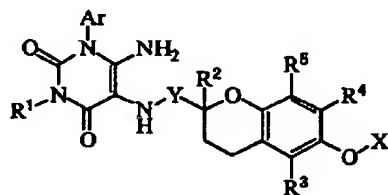
(54)【発明の名称】 新規クロマン誘導体及びその医薬用途

(57)【要約】

【課題】 種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療に有用な新規な化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】



(式中、R¹は水素原子、炭素数1~4のアルキル基及び炭素数7~10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R²、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を示し、Xは水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数7~10のアラルキル基、炭素数1~18のアシル基及び炭素数2~19のアルコキシカルボニル基から選ばれる基を示し、YはCO、CS及びCH₂から選ばれる基を示

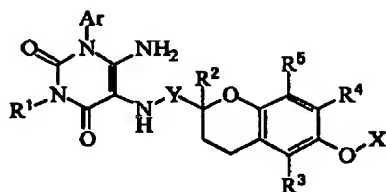
し、Arは電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の多環性芳香族基、及び水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基から選ばれる基を示す。)で示されるクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩及び前記クロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩を有効成分とする、特にIV型アレルギー反応が関与するアレルギー性疾患の治療薬。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) :

【化1】



(式中、R¹は水素原子、炭素数1～4のアルキル基及び炭素数7～10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R²、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を示し、Xは水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数7～10のアラルキル基、炭素数1～18のアシル基及び炭素数2～19のアルコキシカルボニル基から選ばれる基を示し、YはCO、CS及びCH₂から選ばれる基を示し、Arは電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、置換又は無置換のヘテロアリアル基、置換又は無置換の多環性芳香族基、及び水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基から選ばれる基を示す。)で示されるクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式 (I) において、Arが電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、又は置換又は無置換のヘテロアリアル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項3】 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基、又は水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項4】 一般式 (I) において、Arが電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項5】 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換のヘテロアリアル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項6】 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項7】 一般式 (I) において、Arが水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項8】 一般式 (I) において、R²、R³、R⁴及びR⁵がそれぞれメチル基である請求項1～7のいずれか1項に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項9】 一般式 (I) において、Xが水素原子である請求項1～8のいずれか1項に記載のクロマン誘導体

又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項10】 請求項1～9のいずれか1項に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規クロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩、及びこれらを含む有効成分とするアレルギー性疾患治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】アレルギー性疾患を引き起こすアレルギー反応は、主にI型からIV型に分類されており、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、慢性気管支喘息、乾癬、移植片対宿主病等はIV型の関与が大きいといわれている。これらの疾患に対する抗ヒスタミン剤や化学伝達物質遊離抑制剤の有効性は限られており、ステロイド剤による治療が行われている。更に、臓器移植後の拒否反応抑制や移植片対宿主病治療にはシクロスポリンやタクロリムス等の免疫抑制剤が有効であり、これらの薬剤の皮膚炎治療への適用も拡大されつつある (Lancet, 339, 1120 (1992); J. Invest. Dermatol., 98, 851 (1992))。しかしながら、ステロイド剤は感染症、副腎萎縮、骨粗鬆症、糖尿病、小児の成長障害等の副作用が問題となっており、免疫抑制剤のシクロスポリンやタクロリムスもその免疫抑制作用に由来する副作用、例えば感染症、糖尿病等の発現が懸念される。

【0003】本出願人は、先にIV型アレルギー反応を抑制するウラシル誘導体 (特開平8-109171号公報) やヒドロキノン誘導体 (特許第3093170号) を提案しているが、より有効なアレルギー性疾患治療薬、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療薬の開発はなお求められている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】前記状況に鑑み、本発明の目的は、種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療に有用な新規化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】かかる背景から、本発明者らは、種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患のより有効な治療薬を開発すべく特許第3093170号明細書記載のヒドロキノン誘導体をもとにウラシル骨格の1位に結合したアリアル基に関し特に鋭意検討した結果、前記アリアル基が1) π 電子吸引性置換基で置換されたフェニル基、又はヘテロアリアル基となって低い π 電子密度を有する、又は2) 多環性芳香族基、又は水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基となって嵩高いといった特徴を有する下記のクロマン誘導体の有効性が顕著に増大

(3)

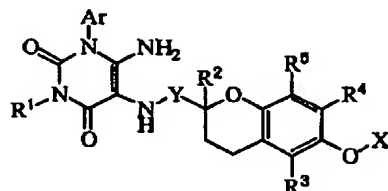
3

し、IV型アレルギー反応を顕著に抑制することを見だし、本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

【0007】(1) 一般式 (I) :

【化2】



(式中、R¹は水素原子、炭素数1~4のアルキル基及び炭素数7~10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R²、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を示し、Xは水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数7~10のアラルキル基、炭素数1~18のアシル基及び炭素数2~19のアルコキシカルボニル基から選ばれる基を示し、YはCO、CS及びCH₂から選ばれる基を示し、Arは電子吸引力の置換基で置換されたフェニル基、置換又は無置換のヘテロアリアル基、置換又は無置換の多環性芳香族基、及び水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基から選ばれる基を示す。)で示されるクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0008】(2) 一般式 (I) において、Arが電子吸引力の置換基で置換されたフェニル基、又は置換又は無置換のヘテロアリアル基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

(3) 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基、又は水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

(4) 一般式 (I) において、Arが電子吸引力の置換基で置換されたフェニル基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

(5) 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換のヘテロアリアル基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0009】(6) 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

(7) 一般式 (I) において、Arが水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

(8) 一般式 (I) において、R²、R³、R⁴及びR⁵がそれぞれメチル基である前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

4

(9) 一般式 (I) において、Xが水素原子である前記

(1) ~ (8) のいずれかに記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

(10) 前記 (1) ~ (9) のいずれかに記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

【0010】一般式 (I) で示されるクロマン誘導体はクロマン環の2位に不斉炭素有するが、R体、S体あるいはラセミ体のいずれであっても同様な有用性を示す。

【0011】また、前記 (1) の特徴はウラシル環とArで示されるアリアル基のπ電子共役を小さくすることによって、前記 (2) の特徴はウラシル環とArで示されるアリアル基の立体障害を生ずることによって、ともにウラシル環とArで示されるアリアル基が平面に近いコンフォーメーションをとることを妨げる方向に働くという共通の概念に基づくものである。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明の化合物を更に詳細に説明すると、R¹で示される炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基 (1-プロピル基)、イソプロピル基 (2-プロピル基)、ブチル基 (1-ブチル基)、sec-ブチル基 (2-ブチル基)、イソブチル基 (2-メチル-1-プロピル基)、t-ブチル基 (2-メチル-2-プロピル基) を挙げることができる。またR¹で示される炭素数7~10のアラルキル基としては、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基 (2-フェニル-1-プロピル基)、α, α-ジメチルベンジル基 (2-フェニル-2-プロピル基)、3-フェニルプロピル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基などを挙げることができる。好ましいR¹として水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基 (1-プロピル基)、ベンジル基を挙げることができ、中でも水素原子、メチル基、エチル基が特に好ましい。

【0013】R²、R³、R⁴又はR⁵で示される炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基 (1-プロピル基)、イソプロピル基 (2-プロピル基)、ブチル基 (1-ブチル基)、sec-ブチル基 (2-ブチル基)、イソブチル基 (2-メチル-1-プロピル基)、t-ブチル基 (2-メチル-2-プロピル基) を挙げることができる。好ましいR²、R³、R⁴及びR⁵として水素原子、メチル基、エチル基を挙げることができ、中でもメチル基が原料となる6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸が市販されているため、製造上特に好ましい。

【0014】Xで示される炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基 (1-プロピル基)、イソプロピル基 (2-プロピル基)、ブチル基

(4)

5

(1-ブチル基)、sec-ブチル基(2-ブチル基)、イソブチル基(2-メチル-1-プロピル基)、t-ブチル基(2-メチル-2-プロピル基)を挙げることができる。またXで示される炭素数7~10のアラルキル基としては、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基(2-フェニル-1-プロピル基)、 α 、 α -ジメチルベンジル基(2-フェニル-2-プロピル基)、3-フェニルプロピル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基などを挙げることができる。またXで示される炭素数1~18のアシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、2-メチルブタノイル基、3-メチルブタノイル基、ヘキサノイル基、2-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基、4-メチルペンタノイル基、2-エチルブタノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、デカノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデカノイル基、ヘキサデカノイル基、ヘプタデカノイル基、オクタデカノイル基などのアルカノイル基；ベンゾイル基、アニソイル基、フェニルアセチル基、フェニルプロパノイル基などの芳香環を含むアシル基などを挙げることができる。またXで示される炭素数2~19のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、デシルオキシカルボニル基、ウンデシルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基、トリデシルオキシカルボニル基、テトラデシルオキシカルボニル基、ペンタデシルオキシカルボニル基、ヘキサデシルオキシカルボニル基、ペンタデシルオキシカルボニル基、オクタデシルオキシカルボニル基などを挙げることができる。好ましいXとして水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基を挙げることができ、その中でも水素原子、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基が特に好ましい。

【0015】またArで示される電子吸引性の置換基で置

6

換されたフェニル基における電子吸引性の置換基としては、例えばカルボキシ基、カルバモイル基、ジ(C1-4アルキル)カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル基)、C₂-19アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基)、C₁-18アシル基(例えば、アセチル基、ベンゾイル基)、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基を挙げることができる。また、これらの電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基としては、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-N,N-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-N,N-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニル基、2-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、2-ベンゾイルフェニル基、3-ベンゾイルフェニル基、4-ベンゾイルフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基などを挙げることができる。好ましい電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基としては、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基を挙げることができ、中でも3-カルボキシフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基が特に好ましい。

【0016】またArで示される置換又は無置換のヘテロアリール基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、

(5)

7

4-ピリジル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、ピラジニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、2-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、2、6-ジクロロ-3-ピリジル基、2、6-ジメトキシ-3-ピリジル基などを挙げることができる。好ましい置換又は無置換のヘテロアリアル基として2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-ピリミジニル基、2-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、2、6-ジクロロ-3-ピリジル基、2、6-ジメトキシ-3-ピリジル基を挙げることができる。中でも3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、2、6-ジクロロ-3-ピリジル基、2、6-ジメトキシ-3-ピリジル基が特に好ましい。

【0017】Arで示される置換又は無置換の多環性芳香族基としては、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-インダニル基、5-インダニル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリル基、キナゾリル基、キノキサリル基、ナフチリジニル基、フタラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、2、3-メチレンジオキシフェニル基、3、4-メチレンジオキシフェニル基、2、3-エチレンジオキシフェニル基、3、4-エチレンジオキシフェニル基、4-フルオロ-1-ナフチル基、4-クロロ-1-ナフチル基、2-メチル-1-ナフチル基、4-メチル-1-ナフチル基、2-メトキシ-1-ナフチル基、5-メトキシ-1-ナフチル基、6-メトキシ-1-ナフチル基、7-メトキシ-1-ナフチル基、2-エトキシ-1-ナフチル基、5-エトキシ-1-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフチル基、7-エトキシ-1-ナフチル基、1-メトキシ-2-ナフチル基、3-メトキシ-2-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-メトキシ-2-ナフチル基、1-エトキシ-2-ナフチル基、3-エトキシ-2-ナフチル基、5-エトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-2-ナフチル基、2-クロロ-5-キノリル基などを挙げることができる。好ましい置換又は無置換の多環性芳香族基として1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-インダニル基、5-インダニル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、キノリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、

8

ベンゾチアゾリル基、2、3-メチレンジオキシフェニル基、3、4-メチレンジオキシフェニル基、2、3-エチレンジオキシフェニル基、3、4-エチレンジオキシフェニル基、4-フルオロ-1-ナフチル基、4-クロロ-1-ナフチル基、2-メチル-1-ナフチル基、4-メチル-1-ナフチル基、2-メトキシ-1-ナフチル基、1-メトキシ-2-ナフチル基、1-エトキシ-2-ナフチル基を挙げることができる。中でも1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-インダニル基、5-インダニル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、2、3-メチレンジオキシフェニル基、3、4-メチレンジオキシフェニル基、2、3-エチレンジオキシフェニル基、3、4-エチレンジオキシフェニル基、4-フルオロ-1-ナフチル基が特に好ましい。

【0018】またArで示される水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基における水素以外の原子を合計6個以上有する置換基としては、例えばヘキシル基、シクロヘキシル基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ピペリジノ基（1-ピペリジル基）、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基、ピペラジノ基（1-ピペラジニル基）、2-ピペラジニル基、モルホリノ基、2-モルホリニル基、3-モルホリニル基、N-メチルピペラジノ基、t-ブチルカルボニルアミノ基を挙げることができる。また、これらの置換基で置換されたフェニル基としては、2-ヘキシルフェニル基、3-ヘキシルフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-ベンジルフェニル基、3-ベンジルフェニル基、4-ベンジルフェニル基、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基、2-ペンチルオキシフェニル基、3-ペンチルオキシフェニル基、4-ペンチルオキシフェニル基、2-ヘキシルオキシフェニル基、3-ヘキシルオキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2-シクロペンチルオキシフェニル基、3-シクロペンチルオキシフェニル基、4-シクロペンチルオキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、2-ピペリジノフェニル基、3-ピペリジノフェニル基、4-ピペリジノフェニル基、2-ピペラジノフェニル基、3-ピペラジノフェニル基、4-ピペラジノフェニル基、2-モルホリノフェニル基、3-モルホリノフェニル基、4-モルホリノフェニル基、2-N-メチルピペラジノフェニル基、3-N-メチ

(6)

9

ルピペラジノフェニル基、4-N-メチルピペラジノフェニル基、2-*t*-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3-*t*-ブチルカルボニルアミノフェニル基、4-*t*-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル基などを挙げることができる。好ましい水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基としては2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-ベンジルフェニル基、3-ベンジルフェニル基、4-ベンジルフェニル基、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基、2-シクロペンチルオキシフェニル基、3-シクロペンチルオキシフェニル基、4-シクロペンチルオキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、2-フェ

10

ノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、2-*t*-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3-*t*-ブチルカルボニルアミノフェニル基、4-*t*-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル基を挙げることができる。中でも3-シクロヘキシルフェニル基、3-ベンジルフェニル基、3-ビフェニル基、3-シクロペンチルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、3-*t*-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル基が特に好ましい。

【0019】本発明の好ましいクロマン誘導体を具体的に表1に示す。

【0020】

【表1】

(7)

11

12

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
1	H	H	H	H	H	H	CO	4-Cyanophenyl
2	H	H	H	H	H	Me	CO	4-Cyanophenyl
3	H	H	H	H	H	COMe	CO	4-Cyanophenyl
4	H	H	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
5	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	4-Cyanophenyl
6	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	4-Cyanophenyl
7	H	Me	H	H	H	H	CO	4-Cyanophenyl
8	H	Me	H	H	H	Me	CO	4-Cyanophenyl
9	H	Me	H	H	H	COMe	CO	4-Cyanophenyl
10	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
11	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	4-Cyanophenyl
12	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Cyanophenyl
13	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	4-Cyanophenyl
14	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	4-Cyanophenyl
15	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	4-Cyanophenyl
16	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	4-Cyanophenyl
17	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	4-Cyanophenyl
18	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
19	Me	H	H	H	H	H	CO	4-Cyanophenyl
20	Me	H	H	H	H	Me	CO	4-Cyanophenyl
21	Me	H	H	H	H	COMe	CO	4-Cyanophenyl
22	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
23	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	4-Cyanophenyl
24	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	4-Cyanophenyl
25	Me	Me	H	H	H	H	CO	4-Cyanophenyl
26	Me	Me	H	H	H	Me	CO	4-Cyanophenyl
27	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	4-Cyanophenyl
28	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
29	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	4-Cyanophenyl
30	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Cyanophenyl
31	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	4-Cyanophenyl
32	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	4-Cyanophenyl
33	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	4-Cyanophenyl
34	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	4-Cyanophenyl
35	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	4-Cyanophenyl
36	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
37	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
38	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Cyanophenyl
39	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyanophenyl
40	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Cyanophenyl

(8)

13

14

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
41	H	H	H	H	H	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
42	H	H	H	H	H	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
43	H	H	H	H	H	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
44	H	H	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
45	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
46	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
47	H	Me	H	H	H	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
48	H	Me	H	H	H	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
49	H	Me	H	H	H	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
50	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
51	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-Trifluoromethylphenyl
52	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Trifluoromethylphenyl
53	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
54	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-Trifluoromethylphenyl
55	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Trifluoromethylphenyl
56	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
57	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
58	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
59	Me	H	H	H	H	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
60	Me	H	H	H	H	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
61	Me	H	H	H	H	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
62	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
63	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
64	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
65	Me	Me	H	H	H	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
66	Me	Me	H	H	H	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
67	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
68	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
69	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-Trifluoromethylphenyl
70	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Trifluoromethylphenyl
71	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
72	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-Trifluoromethylphenyl
73	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Trifluoromethylphenyl
74	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
75	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	3-Trifluoromethylphenyl
76	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
77	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
78	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Trifluoromethylphenyl
79	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
80	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Trifluoromethylphenyl

(9)

15

16

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
81	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Cyanophenyl
82	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Cyanophenyl
83	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Cyanophenyl
84	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Cyanophenyl
85	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyanophenyl
86	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyanophenyl
87	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Cyanophenyl
88	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyanophenyl
89	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Carboxyphenyl
90	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Carboxyphenyl
91	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Carboxyphenyl
92	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Carboxyphenyl
93	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carboxyphenyl
94	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carboxyphenyl
95	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Carboxyphenyl
96	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carboxyphenyl
97	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Carboxyphenyl
98	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Carboxyphenyl
99	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Carboxyphenyl
100	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Carboxyphenyl
101	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Ethoxycarbonylphenyl
102	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Ethoxycarbonylphenyl
103	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Ethoxycarbonylphenyl
104	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Ethoxycarbonylphenyl
105	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Ethoxycarbonylphenyl
106	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Ethoxycarbonylphenyl
107	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Ethoxycarbonylphenyl
108	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Ethoxycarbonylphenyl
109	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Ethoxycarbonylphenyl
110	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Ethoxycarbonylphenyl
111	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Ethoxycarbonylphenyl
112	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Ethoxycarbonylphenyl
113	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Carbamoylphenyl
114	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Carbamoylphenyl
115	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Carbamoylphenyl
116	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Carbamoylphenyl
117	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carbamoylphenyl
118	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carbamoylphenyl
119	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Carbamoylphenyl
120	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carbamoylphenyl

(10)

17						18		
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
121	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Carbamoylphenyl
122	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Carbamoylphenyl
123	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Carbamoylphenyl
124	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Carbamoylphenyl
125	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl
126	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl
127	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl
128	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl
129	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Acetylphenyl
130	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Acetylphenyl
131	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Acetylphenyl
132	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Acetylphenyl
133	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Acetylphenyl
134	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Acetylphenyl
135	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Acetylphenyl
136	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Acetylphenyl
137	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Acetylphenyl
138	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Acetylphenyl
139	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Acetylphenyl
140	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Acetylphenyl
141	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoylphenyl
142	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoylphenyl
143	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Benzoylphenyl
144	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoylphenyl
145	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Trifluoromethylphenyl
146	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Trifluoromethylphenyl
147	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Trifluoromethylphenyl
148	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Trifluoromethylphenyl
149	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Trifluoromethylphenyl
150	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Trifluoromethylphenyl
151	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Trifluoromethylphenyl
152	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Trifluoromethylphenyl
153	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Methanesulfonylphenyl
154	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Methanesulfonylphenyl
155	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Methanesulfonylphenyl
156	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Methanesulfonylphenyl
157	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Tetrazolylphenyl
158	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Tetrazolylphenyl
159	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Tetrazolylphenyl
160	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Tetrazolylphenyl

(11)

19

20

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
161	H	H	H	H	H	H	CO	3-Pyridyl
162	H	H	H	H	H	Me	CO	3-Pyridyl
163	H	H	H	H	H	COMe	CO	3-Pyridyl
164	H	H	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
165	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-Pyridyl
166	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Pyridyl
167	H	Me	H	H	H	H	CO	3-Pyridyl
168	H	Me	H	H	H	Me	CO	3-Pyridyl
169	H	Me	H	H	H	COMe	CO	3-Pyridyl
170	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
171	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-Pyridyl
172	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Pyridyl
173	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Pyridyl
174	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-Pyridyl
175	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Pyridyl
176	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Pyridyl
177	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	3-Pyridyl
178	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
179	Me	H	H	H	H	H	CO	3-Pyridyl
180	Me	H	H	H	H	Me	CO	3-Pyridyl
181	Me	H	H	H	H	COMe	CO	3-Pyridyl
182	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
183	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-Pyridyl
184	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Pyridyl
185	Me	Me	H	H	H	H	CO	3-Pyridyl
186	Me	Me	H	H	H	Me	CO	3-Pyridyl
187	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	3-Pyridyl
188	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
189	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-Pyridyl
190	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Pyridyl
191	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Pyridyl
192	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-Pyridyl
193	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Pyridyl
194	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Pyridyl
195	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	3-Pyridyl
196	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
197	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
198	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Pyridyl
199	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Pyridyl
200	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Pyridyl

(12)

21

22

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
201	H	H	H	H	H	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
202	H	H	H	H	H	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
203	H	H	H	H	H	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
204	H	H	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
205	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
206	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
207	H	Me	H	H	H	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
208	H	Me	H	H	H	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
209	H	Me	H	H	H	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
210	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
211	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
212	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
213	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
214	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
215	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
216	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
217	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
218	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
219	Me	H	H	H	H	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
220	Me	H	H	H	H	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
221	Me	H	H	H	H	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
222	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
223	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
224	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
225	Me	Me	H	H	H	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
226	Me	Me	H	H	H	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
227	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
228	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
229	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
230	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
231	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
232	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
233	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
234	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
235	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
236	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
237	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
238	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
239	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
240	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl

(13)

23

24

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
241	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Pyridyl
242	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Pyridyl
243	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Pyridyl
244	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Pyridyl
245	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Pyridyl
246	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Pyridyl
247	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Pyridyl
248	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Pyridyl
249	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Chloro-3-pyridyl
250	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Chloro-3-pyridyl
251	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Chloro-3-pyridyl
252	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Chloro-3-pyridyl
253	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Chloro-3-pyridyl
254	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Chloro-3-pyridyl
255	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	6-Chloro-3-pyridyl
256	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Chloro-3-pyridyl
257	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Methoxy-3-pyridyl
258	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Methoxy-3-pyridyl
259	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Methoxy-3-pyridyl
260	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Methoxy-3-pyridyl
261	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Methoxy-3-pyridyl
262	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Methoxy-3-pyridyl
263	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	6-Methoxy-3-pyridyl
264	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Methoxy-3-pyridyl
265	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dichloro-3-pyridyl
266	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dichloro-3-pyridyl
267	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,6-Dichloro-3-pyridyl
268	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dichloro-3-pyridyl
269	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	5-Pyrimidinyl
270	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	5-Pyrimidinyl
271	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	5-Pyrimidinyl
272	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	5-Pyrimidinyl
273	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Pyridon-5-yl
274	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Pyridon-5-yl
275	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Pyridon-5-yl
276	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Pyridon-5-yl
277	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	N-Methyl-2-pyridon-5-yl
278	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	N-Methyl-2-pyridon-5-yl
279	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	N-Methyl-2-pyridon-5-yl
280	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	N-Methyl-2-pyridon-5-yl

(14)

25

26

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
281	H	H	H	H	H	H	CO	1-Naphthyl
282	H	H	H	H	H	Me	CO	1-Naphthyl
283	H	H	H	H	H	COMe	CO	1-Naphthyl
284	H	H	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
285	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	1-Naphthyl
286	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	1-Naphthyl
287	H	Me	H	H	H	H	CO	1-Naphthyl
288	H	Me	H	H	H	Me	CO	1-Naphthyl
289	H	Me	H	H	H	COMe	CO	1-Naphthyl
290	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
291	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	1-Naphthyl
292	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	1-Naphthyl
293	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	1-Naphthyl
294	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	1-Naphthyl
295	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	1-Naphthyl
296	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	1-Naphthyl
297	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	1-Naphthyl
298	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
299	Me	H	H	H	H	H	CO	1-Naphthyl
300	Me	H	H	H	H	Me	CO	1-Naphthyl
301	Me	H	H	H	H	COMe	CO	1-Naphthyl
302	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
303	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	1-Naphthyl
304	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	1-Naphthyl
305	Me	Me	H	H	H	H	CO	1-Naphthyl
306	Me	Me	H	H	H	Me	CO	1-Naphthyl
307	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	1-Naphthyl
308	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
309	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	1-Naphthyl
310	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	1-Naphthyl
311	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	1-Naphthyl
312	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	1-Naphthyl
313	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	1-Naphthyl
314	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	1-Naphthyl
315	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	1-Naphthyl
316	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
317	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
318	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	1-Naphthyl
319	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
320	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	1-Naphthyl

(15)

27

28

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
321	H	H	H	H	H	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
322	H	H	H	H	H	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
323	H	H	H	H	H	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
324	H	H	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
325	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
326	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
327	H	Me	H	H	H	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
328	H	Me	H	H	H	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
329	H	Me	H	H	H	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
330	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
331	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	3,4-Methylenedioxyphenyl
332	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl
333	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
334	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
335	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
336	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
337	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
338	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
339	Me	H	H	H	H	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
340	Me	H	H	H	H	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
341	Me	H	H	H	H	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
342	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
343	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
344	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
345	Me	Me	H	H	H	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
346	Me	Me	H	H	H	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
347	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
348	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
349	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	3,4-Methylenedioxyphenyl
350	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl
351	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
352	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
353	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
354	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
355	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
356	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
357	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
358	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl
359	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
360	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl

(16)

29

30

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
361	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Naphthyl
362	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Naphthyl
363	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Naphthyl
364	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Naphthyl
365	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,3-Methylenedioxyphenyl
366	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,3-Methylenedioxyphenyl
367	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,3-Methylenedioxyphenyl
368	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,3-Methylenedioxyphenyl
369	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
370	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
371	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
372	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
373	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Indanyl
374	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Indanyl
375	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Indanyl
376	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Indanyl
377	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	5-Indanyl
378	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	5-Indanyl
379	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	5-Indanyl
380	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	5-Indanyl
381	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Fluoro-1-naphthyl
382	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Fluoro-1-naphthyl
383	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Fluoro-1-naphthyl
384	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Fluoro-1-naphthyl
385	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Benzothiazolyl
386	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Benzothiazolyl
387	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	6-Benzothiazolyl
388	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Benzothiazolyl
389	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
390	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
391	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
392	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
393	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Ethylenedioxyphenyl
394	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Ethylenedioxyphenyl
395	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3,4-Ethylenedioxyphenyl
396	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Ethylenedioxyphenyl
397	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl
398	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl
399	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl
400	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl

(17)

31

32

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
401	H	H	H	H	H	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
402	H	H	H	H	H	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
403	H	H	H	H	H	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
404	H	H	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
405	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
406	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
407	H	Me	H	H	H	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
408	H	Me	H	H	H	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
409	H	Me	H	H	H	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
410	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
411	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-Benzoyloxyphenyl
412	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Benzoyloxyphenyl
413	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
414	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-Benzoyloxyphenyl
415	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Benzoyloxyphenyl
416	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
417	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
418	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
419	Me	H	H	H	H	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
420	Me	H	H	H	H	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
421	Me	H	H	H	H	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
422	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
423	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
424	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
425	Me	Me	H	H	H	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
426	Me	Me	H	H	H	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
427	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
428	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
429	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-Benzoyloxyphenyl
430	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Benzoyloxyphenyl
431	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Benzoyloxyphenyl
432	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-Benzoyloxyphenyl
433	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Benzoyloxyphenyl
434	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Benzoyloxyphenyl
435	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	3-Benzoyloxyphenyl
436	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
437	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
438	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Benzoyloxyphenyl
439	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzoyloxyphenyl
440	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Benzoyloxyphenyl

(18)

33

34

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
441	H	H	H	H	H	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
442	H	H	H	H	H	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
443	H	H	H	H	H	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
444	H	H	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
445	H	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
446	H	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
447	H	Me	H	H	H	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
448	H	Me	H	H	H	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
449	H	Me	H	H	H	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
450	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
451	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
452	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
453	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
454	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
455	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
456	H	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
457	H	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
458	H	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
459	Me	H	H	H	H	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
460	Me	H	H	H	H	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
461	Me	H	H	H	H	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
462	Me	H	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
463	Me	H	Me	Me	Me	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
464	Me	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
465	Me	Me	H	H	H	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
466	Me	Me	H	H	H	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
467	Me	Me	H	H	H	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
468	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
469	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
470	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
471	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
472	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
473	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
474	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
475	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
476	Me	Et	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
477	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
478	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
479	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl
480	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl

(19)

35

36

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
481	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Biphenyl
482	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Biphenyl
483	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Biphenyl
484	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Biphenyl
485	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Biphenyl
486	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Biphenyl
487	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Biphenyl
488	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Biphenyl
489	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Phenoxyphenyl
490	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Phenoxyphenyl
491	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Phenoxyphenyl
492	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Phenoxyphenyl
493	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Phenoxyphenyl
494	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Phenoxyphenyl
495	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Phenoxyphenyl
496	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Phenoxyphenyl
497	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Benzoyloxyphenyl
498	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Benzoyloxyphenyl
499	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Benzoyloxyphenyl
500	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Benzoyloxyphenyl
501	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzylphenyl
502	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzylphenyl
503	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Benzylphenyl
504	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Benzylphenyl
505	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Morpholinophenyl
506	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Morpholinophenyl
507	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Morpholinophenyl
508	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Morpholinophenyl
509	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyclopentylloxyphenyl
510	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyclopentylloxyphenyl
511	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Cyclopentylloxyphenyl
512	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyclopentylloxyphenyl
513	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyclohexylloxyphenyl
514	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyclohexylloxyphenyl
515	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Cyclohexylloxyphenyl
516	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyclohexylloxyphenyl
517	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl
518	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl
519	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl
520	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl

【0021】一般式 (I) で示されるクロマン誘導体は、それを構成する2, 4 (1H, 3H) -ピリミジンジオン環を有する合成中間体とクロマン環を有する合成中間体を適当な反応条件下で結合させることにより合成できる。具体的には、Y=COの化合物は1-アリール-5, 6-ジアミノ-2, 4 (1H, 3H) -ピリミジンジオンとクロマン-2-カルボン酸のアミド化反応により合成できる。アミド化反応には、例えばカルボン酸を酸ハライドに変換してこれを用いることができる。また、カルボン酸とカルボジイミド、リン酸ハライドなどの活性化試薬を反応させて用いてもよい。Y=CSの化合物

40 は、クロマン-2-カルボン酸の代わりに対応するクロマン-2-チオカルボン酸を用いることにより同様に合成できる。また、Y=CH₂の化合物は、対応するY=COの化合物を前記の方法で合成した後、ジボランで還元することにより合成できる。

【0022】2, 4 (1H, 3H) -ピリミジンジオン環を有する合成中間体1-アリール-5, 6-ジアミノ-2, 4 (1H, 3H) -ピリミジンジオンは、例えば特開平8-109171号公報及び特許第3093170号明細書に記載の方法により合成できる。またクロマン環を有する合成50 中間体は、例えば米国特許第4026907号明細書記載の方

(20)

37

法で合成できる。

【0023】一般式(I)で示されるクロマン誘導体のうち、塩を形成しうる官能基を有している誘導体の薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。これらの塩はクロマン誘導体と酸又は塩基を混合した後、再結晶などの常法により得ることができる。

【0024】本発明のアレルギー性疾患治療薬は、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤をはじめ、注射剤、外用剤など種々の剤形で使用することができる。例えば、本発明のクロマン誘導体又は薬学的に許容される塩をワセリンなどの軟膏基剤に混和させ、軟膏剤とすることができる。また、本発明のクロマン誘導体又は薬学的に許容される塩と乳糖、澱粉などの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、その他常用の添加剤を混合し、錠剤とすることもできる。

【0025】本発明のアレルギー性疾患治療薬の用量は、患者の性別、年齢、体重、疾患の種類、症状などに応じて適宜定めるものであるが、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患においては、有効成分0.01~10%含有の軟膏剤を1日1回から数回、患部に塗布することができる。また、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤としては一般に、1日当たり0.01~100 mg/kgの範囲で、単回又は数回に分けて投与することもできる。

【0026】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

(実施例1) (RS)-6-アミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物110)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネート 2.2 g 及びメチルアミン40%水溶液 1.1 gをテトラヒドロフラン 50 ml中に加え、2時間還流加熱した。溶媒を留去し、析出した固体(N-4-エトキシカルボニルフェニル-N'-メチルウレア)を濾取した(2.35 g)。その固体1.08 gにシアノ酢酸920 mg及び無水酢酸1.6 mlを加え13時間還流加熱した。溶媒を減圧留去し、エタノールを加えて生じた固体を濾取した(1.09 g)。その530 mgを10%水酸化ナトリウム水溶液0.2 ml、水10 mlに加えて室温で1晩攪拌した。1規定塩酸で中和した後、固体(6-アミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メチルウラシル)を濾取した。そこへ亜硝酸ナトリウム 240 mg、濃塩酸0.6 ml及び水10 mlを加え、室温で3時間攪拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、固体(6-アミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メチル-5-ニトロソウラシル)を濾取した(480 m

38

g)。その固体及び5%パラジウム/炭素50 mg、エタノール20 mlを水素気流下で3時間攪拌した。濃塩酸 0.1 mlを加えて完溶させた後、触媒を濾別した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加えて固体(5, 6-ジアミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メチルウラシル・塩酸塩)を濾取した(405 mg)。6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸250 mg、ジフェニルホスホノクロリダート320 mg、トリエチルアミン120 mg及びジクロロメタン10 mlを室温で1時間攪拌した。5, 6-ジアミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メチルウラシル・塩酸塩300 mg及びトリエチルアミン220 mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応液へ水を加えて分液し、有機相を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフで精製(CH₂Cl₂: MeOH = 100:1~50:1)して、標記化合物を280 mg得た。

核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) (DMSO-d₆中、δ ppm): 8.10 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (1H, s), 5.88 (2H, s), 4.37 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 6.9 Hz)

飛行時間型質量分析計 (TOF-Mass) : 537 (M+H)

【0027】(実施例2) (RS)-6-アミノ-1-(4-シアノフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物28)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに4-シアノフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm): 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, s), 5.95 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.27-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.81 (1H, m), 1.46 (3H, s)

TOF-Mass : 490 (M+H)

【0028】(実施例3) (RS)-6-アミノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物68)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm): 7.95-7.88 (2H, m), 7.81-7.75 (2H, m), 7.69-7.66 (1H, m), 7.51 (1H, s), 5.95 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58-2.50 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.76-1.86 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 533 (M+H)

【0029】(実施例4) (RS)-6-アミノ-1-

(21)

39

(3-シアノフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物86)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-シアノフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.01-7.93 (3H, m), 7.75-7.70 (2H, m), 7.52 (1H, s), 5.97 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.76 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 490 (M+H)

【0030】 (実施例5) (RS)-6-アミノ-1-(3-エトキシカルボニルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物106)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.09 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.95 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.73-7.62 (2H, m), 7.51 (1H, s), 5.89 (2H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.12 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz)

TOF-Mass : 537 (M+H)

【0031】 (実施例6) (RS)-6-アミノ-1-(3-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物94)

実施例5で得た (RS)-6-アミノ-1-(3-エトキシカルボニルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルのエステルを加水分解することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 13.23 (1H, brs), 8.08-8.05 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.70-7.58 (2H, m), 7.50 (1H, m), 5.87 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58-2.50 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 509 (M+H)

【0032】 (実施例7) (RS)-6-アミノ-1-(4-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物98)

実施例1で得た (RS)-6-アミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-

40

-メチルウラシルのエステルを加水分解することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.07 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.87 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.57-2.50 (2H, m), 2.27-2.23 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.46 (3H, s)

TOF-Mass : 509 (M+H)

【0033】 (実施例8) (RS)-6-アミノ-1-(3-カルバモイルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物118)

実施例6で得た (RS)-6-アミノ-1-(3-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルをアンモニアとアミド化することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.06 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.96 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 7.70 Hz), 7.51 (3H, m), 5.84 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 508 (M+H)

【0034】 (実施例9) (RS)-6-アミノ-1-(4-カルバモイルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物122)

実施例7で得た (RS)-6-アミノ-1-(4-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルをアンモニアとアミド化することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.40 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.39 (2H, m), 6.11 (1H, brs), 5.68 (1H, brs), 5.14 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.72-2.59 (2H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.05-1.91 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass : 508 (M+H)

【0035】 (実施例10) (RS)-6-アミノ-1-(4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物126)

実施例7で得た (RS)-6-アミノ-1-(4-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルをジメチルアミンとアミド化することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.34 (1H, s), 7.63-7.

(22)

41

59 (2H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 5.10 (1H, brs), 3.35 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.74-2.53 (2H, m), 2.43-2.33 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.62 (3H, s)
TOF-Mass : 536 (M+H)

【0036】(実施例11) (RS)-6-アミノ-1-(3-アセチルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物134)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-アセチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.73-7.60 (2H, m), 7.52 (1H, s), 5.88 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.60-2.58 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 507 (M+H)

【0037】(実施例12) (RS)-6-アミノ-1-(4-アセチルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物138)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに4-アセチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.42 (1H, s), 8.16-8.12 (2H, m), 7.50-7.40 (2H, m), 5.16 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.66-2.52 (5H, m), 2.41-2.33 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass : 507 (M+H)

【0038】(実施例13) (RS)-6-アミノ-1-(3-ベンゾイルフェニル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)ウラシル (化合物144)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-アミノベンゾフェノンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.00 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.89-7.51 (10H, m), 5.96 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.77 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.58 (2H, m), 2.25-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.8 Hz)

TOF-Mass : 583 (M+H)

【0039】(実施例14) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(2-トリフル

42

オロメチルフェニル)ウラシル (化合物146)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに2-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 7.99-7.74 (5H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 6.02 (2H, d, J = 10 Hz), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.74 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 533 (M+H)

【0040】(実施例15) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウラシル (化合物150)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.42 (1H, s), 7.87-7.82 (2H, m), 7.52-7.45 (2H, m), 5.16 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.74-2.61 (2H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass : 533 (M+H)

【0041】(実施例16) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(4-メタンスルホニルフェニル)ウラシル (化合物156)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに4-メタンスルホニルアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, s), 5.93 (2H, s), 3.79 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.30 (3H, s), 2.60-2.55 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.87-1.77 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 557 (M+H)

【0042】(実施例17) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(3-テトラゾリルフェニル)ウラシル (化合物158)

実施例4で得た(RS)-6-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルをナトリウムアジドと加熱することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 17.04 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, s), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.60-7.51 (1H, m), 5.95 (2H, s), 3.14 (3

(23)

43

H, s), 2.58 (2H, m), 2.28-2.24 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.48 (3H, s)

TOF-Mass : 533 (M+H)

【0043】(実施例18) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(6-クロロ-3-ピリジル) ウラシル (化合物256)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに5-アミノ-2-クロロピリジンをういた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95-7.91 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, s), 6.11 (2H, brs), 3.77 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.58 (2H, m), 2.27-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.85-1.80 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 514 (M+H)

【0044】(実施例19) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(3-ピリジル) ウラシル (化合物197)

実施例18で得た(RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(6-クロロ-3-ピリジル) ウラシルを接触水素化で還元することにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.70 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61-7.52 (2H, m), 5.98 (2H, brs), 3.78 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.15 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.25-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass : 480 (M+H)

【0045】(実施例20) (RS)-6-アミノ-1-(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) ウラシル (化合物237)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジンをういて実施例1と同様にして得られる(RS)-6-アミノ-1-(2, 6-ジクロロ-3-ピリジル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) ウラシルをナトリウムメトキシドと反応させることにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 7.98 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, s), 6.50 (1H, d, J =

44

8.4 Hz), 5.98 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.76 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.57 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.85-1.75 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.05 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 540 (M+H)

【0046】(実施例21) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル) ウラシル (化合物264)

実施例18で得た(RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(6-クロロ-3-ピリジル) ウラシルをナトリウムメトキシドと反応させることにより標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.14 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.00 (2H, brs), 3.91 (3H, s), 3.76 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.55 (2H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass : 510 (M+H)

【0047】(実施例22) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(N-メチル-2-ピリドン-5-イル) ウラシル (化合物280)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに、5-ニトロ-2-ピリドンから合成した5-アミノ-N-メチル-2-ピリドンをういた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 7.96-7.92 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.36-7.31 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.78 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.41 (3H, s), 2.57 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 510 (M+H)

【0048】(実施例23) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル) ウラシル (化合物290)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに1-ナフチルイソシアネート、メチルアミンの代わりにアンモニア水を用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 10.97 (1H, s), 8.13-7.99 (3H, m), 7.68-7.50 (6H, m), 5.80 (1H, d, J = 5.7 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.1

(24)

45

3 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.86-1.74 (1H, m), 1.46 (3H, s)

TOF-Mass : 501 (M+H)

【0049】(実施例24) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル(化合物308)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに1-ナフチルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.52 (1H, s), 7.94-8.05 (2H, m), 7.71-7.48 (5H, m), 5.21 (1H, brs), 3.40 (3H, s), 2.72-2.50 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.00-1.90 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass : 515 (M+H)

【0050】(実施例25) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ウラシル(化合物348)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3, 4-メチレンジオキシフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 7.93 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.05-7.01 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.80-6.77 (1H, m), 6.13 (2H, s), 3.10 (3H, s), 2.57-2.50 (2H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.85-1.75 (1H, m), 1.46 (3H, s)

TOF-Mass : 509 (M+H)

【0051】(実施例26) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(2-ナフチル)ウラシル(化合物362)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに2-ナフチルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.10-7.97 (5H, m), 7.67-7.58 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.42-7.39 (1H, m), 5.91 (1H, brs), 3.14 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 515 (M+H)

【0052】(実施例27) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ウラシル(化合物370)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルアミンを用

46

いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.04 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.50 (1H, s), 7.30-7.22 (2H, m), 7.09-7.04 (1H, m), 5.67 (2H, s), 3.79 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.80 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.38-2.23 (3H, m), 2.12 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.72-1.70 (5H, m), 1.46 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 533 (M+H)

【0053】(実施例28) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(5-インダニル)ウラシル(化合物380)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに5-アミノインダンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 7.99 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.68 (2H, s), 3.89 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.96-2.88 (4H, m), 2.56-2.51 (2H, m), 2.27-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.8 Hz)

TOF-Mass : 519 (M+H)

【0054】(実施例29) (RS)-6-アミノ-1-(6-ベンゾチアゾリル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)ウラシル(化合物388)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに6-アミノベンゾチアゾールを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 9.53 (1H, s), 8.25-8.19 (2H, m), 7.99 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.46 (1H, s), 5.89 (2H, s), 3.89 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.57 (2H, m), 2.28-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 536 (M+H)

【0055】(実施例30) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(1-オキソ-2-オキサインダン-5-イル)ウラシル(化合物392)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに、1-オキソ-5-ニトロ-2-オキサインダンを接触還元して得られた5-アミノ-1-オキソ-2-オキサインダンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 7.97 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.89-7.83 (2H, m), 7.75-7.72 (1H, m), 7.52 (1H,

(25)

47

s), 5.92 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.51 (2H, ABq), 3.78 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.89-1.77 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass : 535 (M+H)

【0056】(実施例31) (RS)-6-アミノ-1-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物428)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに、3-ベンジルオキシ安息香酸とジフェニルホスフォリルアジドとの反応で得られた3-ベンジルオキシフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.40 (1H, s), 7.47-7.37 (6H, m), 7.15-7.11 (2H, m), 6.96-6.87 (2H, m), 5.20 (2H, s), 5.06 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.65-2.61 (2H, m), 2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.01-1.93 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass : 571 (M+H)

【0057】(実施例32) (RS)-6-アミノ-1-(3-t-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物468)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-ニトロフェニルイソシアネートを用いて実施例1の前半工程と同様にして得られた6-アミノ-3-メチル-1-(3-ニトロフェニル)ウラシルを接触還元後Boc化して得られた6-アミノ-1-(3-t-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-3-メチルウラシルを用いて実施例1の後半工程と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 9.66 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.52-7.38 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.74 (2H, s), 3.15 (3H, s), 2.64-2.59 (2H, m), 2.40-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.98-1.93 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass : 580 (M+H)

【0058】(実施例33) (RS)-6-アミノ-1-(3-ビフェニル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)ウラシル (化合物484)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-アミノビフェニルを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.01 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.75-7.61 (4H, m), 7.51-7.31 (5H, m), 5.83 (2H, s), 3.79 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.5

48

8-2.50 (2H, m), 2.28-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 555 (M+H)

【0059】(実施例34) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(3-フェノキシフェニル)ウラシル (化合物496)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-フェノキシアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 7.98 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.58-7.51 (2H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.22-7.09 (5H, m), 7.00 (1H, m), 5.87 (2H, s), 3.76 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.58 (2H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.05 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 571 (M+H)

【0060】(実施例35) (RS)-6-アミノ-1-(3-ベンジルフェニル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)ウラシル (化合物504)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-ベンジルアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.00 (1H, s), 7.51-7.11 (12H, m), 5.69 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.77 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.58 (2H, m), 2.29-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.76 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass : 569 (M+H)

【0061】(実施例36) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(4-モルホリノフェニル)ウラシル (化合物508)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに4-モルホリノアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 7.99 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.67 (2H, s), 3.74 (6H, m), 3.20 (4H, m), 2.56 (2H, m), 2.29-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.75 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass : 564 (M+H)

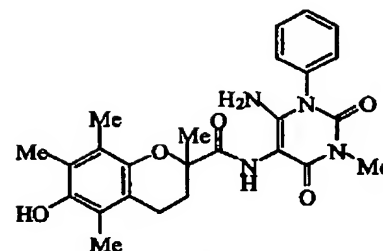
【0062】(評価例1) 塩化ピクリル誘発皮膚炎抑制作用

(26)

49

本発明のクロマン誘導体の炎症抑制作用を検証するため、典型的なIV型アレルギー性炎症のモデルである塩化ピクリル誘発皮膚炎に対する効果をAshersonらの方法 (Immunology, 15, 405 (1968)) を用いて評価した。ICR系雄性マウスの腹部皮膚に7% (w/v) の塩化ピクリル／アセトン溶液0.1 mlを塗布し、感作を誘導した。感作7日目に1% (w/v) の塩化ピクリル／アセトン溶液0.02 mlを耳介に塗布してアレルギー反応を惹起し、直後にアセトン (対照) 又は0.25% (w/v) の被験化合物／アセトン溶液0.04 mlを耳介に塗布した。惹起24時間後に耳介厚を測定し、惹起前の耳介厚との差を指標とし、被験化合物の皮膚炎抑制効果を評価した。比較例として特許第3093170号明細書記載の実施例1の化合物 (下記構造) 2.5% (w/v) ／アセトン溶液0.04 mlを耳介に塗布した際の耳介厚との比較を行った。

* 【0063】
【化3】



50

10 【0064】各群における惹起前後の耳介厚の差から、10倍量の比較化合物を投与した群における耳介の腫脹抑制に対する相対的な薬効強度を下記の式から求めた。
【0065】
【数1】

$$\text{薬効強度} = \frac{\text{対照群における耳介厚の差} - \text{被験群における耳介厚の差}}{\text{対照群における耳介厚の差} - \text{比較群における耳介厚の差}}$$

【0066】その結果、表2に示す通り、本発明のクロマン誘導体の薬効強度は1以上であった。このことは、本発明のクロマン誘導体が比較例に示す化合物を10倍量塗布した場合と比較して同等以上の腫脹抑制効果を有することを示す。よって、本発明のクロマン誘導体は、IV型アレルギー性炎症に対して比較例の化合物よりも優れた抗炎症効果を有することが示された。

【0067】
【表2】

化合物	薬効強度
化合物 28	1.27
化合物 138	1.14
化合物 254	1.70
化合物 308	1.40
化合物 310	1.25
化合物 502	1.19

【0068】 (製剤例1) 水溶性軟膏剤
常法により次の組成からなる水溶性軟膏剤を作成した。
成分 軟膏2 g当たりの含有量
化合物308 40 mg
ポリエチレングリコール400 1372 mg

ポリエチレングリコール4000 588 mg
【0069】 (製剤例2) 内服用錠剤
常法により次の組成からなる内服用錠剤を作成した。
成分 1錠当たりの含有量
化合物308 100 mg
乳糖 353 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム 30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース 7 mg
ステアリン酸マグネシウム 5 mg
結晶セルロース 5 mg

【0070】

【発明の効果】本発明のクロマン誘導体は、アレルギー性炎症、特にIV型アレルギー性炎症に対して、際立った炎症抑制作用を有する。本発明のクロマン誘導体は、IV型アレルギー性炎症を効果的に抑制するので、アレルギー性疾患、特にIV型アレルギー性疾患の治療薬として有用である。加えて、外用剤として投与した際、皮膚から吸収されるので、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患の治療に有用である。また、該クロマン誘導体は非ステロイド物質であるのでステロイド様の副作用を示さない利点を有する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テーマコード* (参考)

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/06

37/08

37/08

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 405/14

407/14

407/14

417/14

417/14

(27)

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC79
CC81 DD12 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC43 BC62
BC73 BC84 GA02 GA07 GA08
GA10 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA59 ZA89 ZB08 ZB13

***** Welcome to STN International *****

=> FILE WPIDS

=> E JP2003212872/PN

E3 1 —> JP2003212872/PN

=> S E3

L1 1 JP2003212872/PN

=> D L1 ALL

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN

AN 2003-783328 [74] WPIDS Full-text

DNC C2003-216006

TI New chroman derivative or its salt useful for treating allergic disease,
type-IV-allergic inflammation, atopic dermatitis, contact dermatitis,
chronic bronchial asthma, psoriasis and graft versus host disease.

DC B02

PA (NIHA) JAPAN ENERGY CORP

CYC 1

PI JP 2003212872 A 20030730 (200374)* 27 C07D405-12 <—

ADT JP 2003212872 A JP 2002-14450 20020123

PRAI JP 2002-14450 20020123

IC ICM C07D405-12

ICS A61K031-513; A61P011-06; A61P017-04; A61P017-06; A61P037-06;
A61P037-08; C07D405-14; C07D407-14; C07D417-14

AB JP2003212872 A UPAB: 20031117

NOVELTY - A chroman derivative (I) or its salt is new.

DETAILED DESCRIPTION - A chroman derivative of formula (I) or its salt is new.

R1 = hydrogen, 1-4C alkyl and 7-10C aralkyl;

R2-R5 = hydrogen or 1-4C alkyl;

X = hydrogen, 1-4C alkyl, 7-10C aralkyl, 1-18C acyl and 2-19C alkoxy carbonyl group;

Y = CO, CS and CH2;

Ar = substituted phenyl by electron withdrawing group, optionally substituted heteroaryl,
or polycyclic aromatic group by 6 or more atoms other than hydrogen.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for a therapeutic agent for treating allergic disease
containing chroman derivative of formula (I) or its salt as an active ingredient.

ACTIVITY - Antiallergic; Dermatological; Antiinflammatory; Antiasthmatic; Antipsoriatic;
Immunosuppressive. The antiinflammatory activity of compound (Ia) was measured using
picryl-chloride induced dermatitis using a model of typical type-IV allergy inflammation
according to Asherson's and others method (Immunology, 15, 405, 1968) The compound (Ia) showed
antiinflammatory effect (1.40) at low concentration.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - For treating allergic diseases, especially type-IV-allergic reaction such as atopic
dermatitis, contact dermatitis, chronic bronchial asthma, psoriasis and graft versus host
disease.

ADVANTAGE - The novel chroman derivative has excellent antiinflammatory effect with respect
to allergic inflammation, especially type-IV allergic reaction. The chroman derivative is a
non-steroidal substance and effectively suppresses type-IV allergic inflammation. The compound
is effectively absorbed from the skin when applied externally. Dwg. 0/0

FS CPI

FA AB: GI: DCN

MC CPI: B06-A01; B06-H; B14-G02C; B14-K01A; B14-N17C

=> FILE CA

=> E JP2003212872/PN

E3 1 —> JP2003212872/PN

=> S E3

L2 1 JP2003212872/PN

=> D L2 ALL

L2 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2005 ACS on STN

AN 139:133583 CA Full-text

ED Entered STN: 21 Aug 2003

TI Preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans and antiallergy agents containing them

IN Isobe, Yoshiaki; Tobe, Masanori

PA Japan Energy Corp., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 27 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

IC ICM C07D405-12

ICS A61K031-513; A61P011-06; A61P017-04; A61P017-06; A61P037-06;

A61P037-08; C07D405-14; C07D407-14; C07D417-14

CC 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))

Section cross-reference(s): 1, 63

FAN. CNT 1

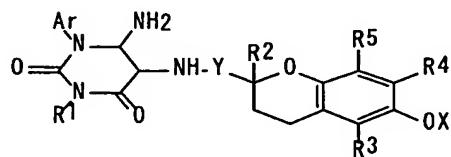
	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 2003212872	A2	20030730	JP 2002-14450	20020123 <—
PRAI	JP 2002-14450		20020123		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 2003212872	ICM	C07D405-12
	ICS	A61K031-513; A61P011-06; A61P017-04; A61P017-06; A61P037-06; A61P037-08; C07D405-14; C07D407-14; C07D417-14

OS MARPAT 139:133583

GI



AB Title compds. I [R₁ = H, C1-4 alkyl, C7-10 aralkyl; R₂-R₅ = H, C1-4 alkyl; X = H, C1-4 alkyl, C7-10 aralkyl, C1-18 acyl, C2-19 alkoxy carbonyl; Y = CO, CS, CH₂; Ar = Ph substituted with electron withdrawing group; (un)substituted heteroaryl, etc.] or their pharmacol. acceptable salts are prepared Thus, MeNH₂ was treated with 4-cyanophenyl isocyanate, cyclized with cyanoacetic acid in the presence of Ac₂O, treated with NaNO₂, hydrogenated over Pd/C, and amidated with 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid to give I (R₁-R₅ = Me, X = H, Y = CO, Ar = 4-cyanophenyl), which showed stronger antiallergy activity than I (R₁-R₅ = Me, X = H, Y = CO, Ar = Ph) in picryl chloride-induced dermatitis in mice.

ST antiallergy pyrimidinedione chroman prepn

IT Allergy

Allergy inhibitors

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)

IT 566921-53-7P 566921-54-8P 566921-55-9P 566921-56-0P 566921-57-1P
566921-58-2P 566921-59-3P 566921-60-6P 566921-61-7P 566921-62-8P
566921-63-9P 566921-64-0P 566921-65-1P 566921-66-2P 566921-67-3P
566921-68-4P 566921-69-5P 566921-70-8P 566921-71-9P 566921-72-0P
566921-73-1P 566921-74-2P 566921-75-3P 566921-76-4P 566921-77-5P
566921-78-6P 566921-79-7P 566921-80-0P 566921-81-1P 566921-82-2P
566921-83-3P 566921-84-4P 566921-85-5P 566921-86-6P 566921-87-7P
566925-14-2P

RL: PAC (Pharmacological activity); SPN (Synthetic preparation); THU
(Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES
(Uses)

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)

IT 74-89-5, Methylamine, reactions 86-84-0, 1-Naphthyl isocyanate
109-90-0, Ethyl isocyanate 124-40-3, Dimethylamine, reactions
329-01-1, 3-Trifluoromethylphenyl isocyanate 372-09-8, Cyanoacetic acid
533-30-2, 6-Aminobenzothiazole 1548-13-6, 4-Trifluoromethylphenyl
isocyanate 2217-41-6, 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylamine 2243-47-2,
3-Aminobiphenyl 2243-54-1, 2-Naphthyl isocyanate 2285-12-3,
2-Trifluoromethylphenyl isocyanate 2524-67-6, 4-Morpholinoaniline
2835-78-1, 3-Aminobenzophenone 3320-87-4, 3-Nitrophenyl isocyanate
3586-12-7, 3-Phenoxyaniline 5350-93-6, 5-Amino-2-chloropyridine
5470-49-5, 4-Methanesulfonylaniline 16413-26-6, 3-Cyanophenyl isocyanate
23138-64-9, 3-Acetylphenyl isocyanate 24425-40-9 26628-22-8, Sodium
azide 30806-83-8, 4-Ethoxycarbonylphenyl isocyanate 33630-96-5,
5-Amino-N-methyl-2-pyridone 40465-45-0, 4-Cyanophenyl isocyanate
49647-20-3, 4-Acetylphenyl isocyanate 53188-07-1, 6-Hydroxy-2,5,7,8-
tetramethylchroman-2-carboxylic acid 61424-26-8, 3-Benzylaniline
62476-56-6, 3-Amino-2,6-dichloropyridine 65399-05-5 67531-68-4,
3-Ethoxycarbonylphenyl isocyanate 69922-28-7, 3,4-Methylenedioxyphenyl
isocyanate 110030-63-2, 3-Benzyloxyphenyl isocyanate 566921-90-2

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)

IT 566921-88-8P 566921-89-9P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT
(Reactant or reagent)

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)

=> D COS